



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/14, A61P 27/02	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/64429 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. November 2000 (02.11.00)		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00191 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Januar 2000 (13.01.00) (30) Prioritätsdaten: 199 18 324.4 22. April 1999 (22.04.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. GERHARD MANN CHEM.-PHARM. FABRIK GMBH [DE/DE]; Brunsbütteler Damm 165-173, D-13581 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CLAUS-HERZ, Gudrun [DE/DE]; Laehr'scher Jagdweg 14, D-14167 Berlin (DE). KESSLER, Christoph [DE/DE]; Goethestrasse 81, D-10625 Berlin (DE). BELLMANN, Günther [DE/DE]; Semmländerweg 31 B, D-13593 Berlin (DE). (74) Anwalt: MAIWALD, Walter; Maiwald Patentanwalts-GmbH, Elisenhof - Elisenstrasse 3, D-80335 München (DE).</td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Mit geänderten Ansprüchen.</i></td></tr></table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00191 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Januar 2000 (13.01.00) (30) Prioritätsdaten: 199 18 324.4 22. April 1999 (22.04.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. GERHARD MANN CHEM.-PHARM. FABRIK GMBH [DE/DE]; Brunsbütteler Damm 165-173, D-13581 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CLAUS-HERZ, Gudrun [DE/DE]; Laehr'scher Jagdweg 14, D-14167 Berlin (DE). KESSLER, Christoph [DE/DE]; Goethestrasse 81, D-10625 Berlin (DE). BELLMANN, Günther [DE/DE]; Semmländerweg 31 B, D-13593 Berlin (DE). (74) Anwalt: MAIWALD, Walter; Maiwald Patentanwalts-GmbH, Elisenhof - Elisenstrasse 3, D-80335 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Mit geänderten Ansprüchen.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00191 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Januar 2000 (13.01.00) (30) Prioritätsdaten: 199 18 324.4 22. April 1999 (22.04.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. GERHARD MANN CHEM.-PHARM. FABRIK GMBH [DE/DE]; Brunsbütteler Damm 165-173, D-13581 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CLAUS-HERZ, Gudrun [DE/DE]; Laehr'scher Jagdweg 14, D-14167 Berlin (DE). KESSLER, Christoph [DE/DE]; Goethestrasse 81, D-10625 Berlin (DE). BELLMANN, Günther [DE/DE]; Semmländerweg 31 B, D-13593 Berlin (DE). (74) Anwalt: MAIWALD, Walter; Maiwald Patentanwalts-GmbH, Elisenhof - Elisenstrasse 3, D-80335 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Mit geänderten Ansprüchen.</i>			
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION EFFECTIVE AGAINST PATHOLOGICAL CONDITIONS CAUSED BY BACTERIA, VIRUSES, FUNGI, YEASTS AND PROTOZOA				
(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG WIRKSAM GEGEN DURCH BAKTERIEN, VIREN, PILZE, HEFEN UND PROTOZOEN VERURSACHTE KRANKHEITSZUSTÄNDE				
(57) Abstract <p>The invention relates to a pharmaceutical composition effective against pathological conditions caused by bacteria, viruses, fungi, yeasts and/or protozoa. The inventive composition is especially provided in the form of an aqueous solution, of a gel capable of dripping, of an ointment or the like. The invention also relates to the use of the pharmaceutical composition in order to produce a medicament for treating the pathological conditions caused by the aforementioned pathogens. The invention additionally relates to the use of the pharmaceutically active substances for producing ophthalmic compositions.</p>				
(57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung wirksam gegen durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen verursachte Krankheitszustände, insbesondere in Form einer wässrigen Lösung, eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder dergleichen. Ausserdem betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der durch die vorgenannten Krankheitserreger verursachten Krankheitszustände. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutisch wirksamen Stoffe zur Herstellung von ophthalmischen Zusammensetzungen.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5

Pharmazeutische Zusammensetzung wirksam gegen durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und Protozoen verursachte Krankheitszustände

10

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung wirksam gegen durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen verursachte Krankheitszustände, insbesondere in Form einer wäßrigen Lösung, eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder dergleichen. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der durch die vorgenannten Krankheitserreger verursachten Krankheitszustände. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutisch wirksamen Stoffe zur Herstellung von ophthalmischen Zusammensetzungen.

20

Im Stand der Technik sind zahlreiche antibiotisch wirksame Substanzen aus Pflanzen und Tieren sowie chemische oder biosynthetisch hergestellte Derivate davon bekannt, die eine Wachstumshemmung von Mikroorganismen bewirken. Beispiele hierfür sind Ofloxacin und Ciprofloxacin. So werden beispielsweise Ofloxacin und Ciprofloxacin als Antibiotika in der Ophthalmologie verwendet. Bekannte Präparate, die diese Wirkstoffe enthalten, sind Floxal® der Dr. Mann Pharma und Ciloxan® der Firma Alcon.

25

Ferner sind eine Vielzahl von Virustatika bekannt. Zu den gebräuchlichsten Virustatika gehören Aciclovir, Ganciclovir, Vidarabin und Interferon. Bekanntermaßen treten bei häufiger Anwendung von Antibiotika und Virustatika bei den zu behandelnden Patienten Resistenzen gegen diese Wirkstoffe auf. Dies hat den großen Nachteil, daß Bakterien und/oder Virus bedingte Krankheitszustände bei Verabreichung von Wirkstoffen, gegen die der Patient bereits eine Resistenz ausgebildet hat, nicht mehr vollständig ausgeheilt werden können, so daß sogar schlimmstenfalls eine Verschlechterung des Krankheitszustandes eintritt.

30

35

Es ist außerdem Stand der Technik, daß Benzalkoniumchlorid in pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verwendung als Konservierungsmittel geeignet ist, insbesondere um die Sterilität und die Lagerfähigkeit von ophthalmischen Präparaten, die nicht zum sofortigen Gebrauch bestimmt sind, zu erhöhen.

40

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zusammensetzung

- 2 -

- 5 mit verbesserten bakteriziden und viruziden Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, die auch gegen Pilze, Hefen und/oder Protozoen wirksam ist.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz ein pharmazeutisch hoch wirksames Bakterizid und Viruzid ist, das darüber hinaus auch
 10 gegen Pilze, Hefen und Protozoen wirkt.

Obwohl die Verwendung von Benzalkoniumsalzen in pharmazeutischen Zusammensetzungen als Konservierungsmittel seit langem bekannt ist, wurde bisher nicht erkannt, daß Benzalkoniumsalz bzw. Benzalkoniumsalze als pharmazeutischer
 15 Wirkstoff gegenüber einer Reihe von Antibiotika eine gesteigerte Aktivität aufweist und gegen durch die vorgenannten Erreger verursachten Krankheitszustände hoch wirksam ist und praktisch keine Resistenzen ausbildet.

Die erfindungsgemäß gestellte Aufgabe wird insbesondere durch eine
 20 pharmazeutische Zusammensetzung mit bakterizider, viruzider, fungizider und protozoer Wirkung gelöst, indem diese pharmazeutische Zusammensetzung als pharmazeutisch wirksamen Stoff eine Verbindung der allgemeinen Formel oder ein Gemisch davon:



30 umfaßt, in der R ein Alkylrest von C₈-C₁₈, vorzugsweise C₁₂ und X ein Anion, vorzugsweise ein Halogenid ist, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung ggf. einen Puffer enthält, vorzugsweise einen Phosphat- oder Boratpuffer sowie ggf. weitere Zusätze wie Wasser, Konservierungsmittel, EDTA und/oder
 35 Isotonierungsmittel umfaßt.

Weitere vorteilhafte pharmazeutische Zusammensetzungen und Verwendungen sind in den Unteransprüchen aufgeführt.

- 5 Besonders bevorzugt ist wenn X ein Chlorid und/oder Bromid ist.

- Als Benzalkoniumchloride, die unter die oben angegebene allgemeine Formel fallen, werden Gemische von Alkylbenzyltrimethylammoniumchloriden mit
- 10 unterschiedlichen Alkyl-Resten im C-Zahlenbereich von 8-18 bezeichnet. Die Verwendung solcher Gemische hat den Nachteil, daß insbesondere bei wiederholter Anwendung oder bei Verabreichung über einen längeren Zeitraum, insbesondere bei einer verlängerten Verweilzeit auf der Haut- und Schleimhaut Irritationen wie Rötungen etc. auftreten können. So können Benzalkoniumchlorid-Gemische bei
- 15 Verwendung als Konservierungsmittel am Auge Irritationen und sogar Gewebeschädigungen verursachen. Es ist daher erfindungsgemäß bevorzugt, eine pharmazeutische Zusammensetzung zu verwenden, die als pharmazeutisch wirksamen Stoff Benzylalkyldimethylammonium-Salz aufweist. Besonders vorteilhaft ist die Verwendung von Benzylalkyldimethylammoniumchlorid und/oder
- 20 Benzylalkyldimethylammoniumbromid, wobei das Chloridsalz am meisten bevorzugt ist.

- Besonders vorteilhaft sind Arzneimittelzusammensetzungen, die Benzalkoniumsalz oder Benzalkoniumsalze als alleinigen pharmazeutisch wirksamen Stoff enthalten.

25

- Eine weitere erfindungsgemäß bevorzugte Ausführungsform umfaßt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die als pharmazeutisch wirksamen Stoff Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz in einer Konzentration von ≤ 1 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Gesamtzusammensetzung, vorzugsweise im
- 30 Bereich zwischen 0,00005 Gew.-% - 0,2 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von zwischen 0,001 Gew.-% - 0,05 Gew.-% umfaßt.

- In einer weiteren erfindungsgemäß bevorzugten Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische Zusammensetzung Substanzen mit osmotischen Eigenschaften wie
- 35 Natrium Chlorid, Natriumnitrat, Kaliumnitrat, Glukose, Glycerol und/oder Sorbitol.

Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße pharmazeutische Benzalkoniumsalz-Zusammensetzung unviskosierte.

- 4 -

- 5 Weitere geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen können auch eine Viskosierung aufweisen. Bevorzugt ist, daß die viskosierte pharmazeutischen Zusammensetzungen wenigstens einen die Viskosität erhöhenden Stoff wie synthetisches oder natürliches Polymer, vorzugsweise ein Cellulosederivat, Hydroxypropylmethylcellulose, Carbomer, Xanthan, Dextran, Carboxyvinylpolymer, 10 insbesondere Carboxypolymethylen und/oder ein Ethylen-Maleinanhydrid-Copolymer und/oder Hydroxyethylcellulose oder Derivate sowie Mischungen davon, besonders bevorzugt in wäßriger Lösung oder Dispersion umfaßt. Weitere erfindungsgemäß geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen liegen in Form einer unviskosierte Lösung vor. Die Lösungen können auch eine Viskosierung 15 aufweisen, wobei diese Lösungen vorzugsweise eine Viskosität im Bereich von zwischen 0-7000 mPa-s, vorzugsweise zwischen 2-8 mPa-s aufweisen. Erfindungsgemäß geeignet sind außerdem Gele, vorzugsweise mit einer Viskosität im Bereich von zwischen 1000-7000 mPa-s.
- 20 Außerdem sind ophthalmische Zusammensetzungen erfindungsgemäß geeignet, die in Form eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder einer Lösung vorliegen und als pharmazeutisch wirksamen Stoff Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz aufweisen. Gegebenenfalls können diese ophthalmischen Zusammensetzungen weitere Wirkstoffe und übliche Zusätze wie Isotonierungsmittel und Substanzen zur 25 Einstellung des pH-Wertes, wie Phosphatpuffer, Boratpuffer, Alkylhydroxid und/oder Säure aufweisen.

- Die vorgenannten pharmazeutischen Zusammensetzungen sind insbesondere zur Behandlung von durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen bedingter 30 Krankheitszustände geeignet. Insbesondere lassen sich die als pharmazeutisch wirksamen Stoff Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz enthaltenen Zusammensetzungen zur Behandlung von durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen verursachte Krankheitszustände am und/oder im Auge verwenden. Als pharmazeutischer Wirkstoff in ophthalmischen Zusammensetzungen 35 sind insbesondere Benzyl-lauryldimethylammoniumbromid und das Benzyl-lauryldimethylammoniumchlorid bevorzugt.

5 Untersuchung verschiedener Testsubstanzen

Eingesetzte Teststämme:

- Escherichia (E.coli)
10 Staphylococcus (S.aureus)
Streptococcus (Sc.)
Pneumoniae
Pseudomonas (P.aeruginosa)
Staphylococcus (S. epidermidis)
15 Haemophilus (H. influenzae)

Bezugsquelle: Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ)

Anzucht der Teststämme:

- 20 Die verschiedenen Testkeime wurde jeweils aus einem Lyophilisat in NaCl-
Peptonpuffer homogenisiert und auf Caseinpepton-Sojymehlpepton (Caso-) Agar
(Fa. bioMérieux; Art. Nr. 43019) bez. Kochblut-Agar (Fa. bioMérieux; Art. Nr.
43109) subkultiviert. Die Teststämme wurden vor Versuchsbeginn durch Erstellen
25 eines biochemischen Profils mittels ATB/Vitek-System (Fa. bioMérieux, Nürtingen)
auf Reinheit und Identität überprüft.

Ausgangskeimzahl:

- 30** Die Ausgangskeimzahl wurde im Oberflächenverfahren mit Hilfe eines Spiralplaters (Fa. Meintrup, Löhden) ermittelt und ist in einzelnen den Tabellen 1-12 zu entnehmen.

35 Testsubstanzen:

- Benzalkoniumchlorid 0,0025%
- Benzalkoniumchlorid 0,001%
- Benzalkoniumchlorid 0,006%

- 6 -

- 5 d. Benzododeciniumchlorid 0,005%
- e. Benzododeciniumchlorid 0,01%
- f. Benzododeciniumchlorid 0,02%
- g. Floxal®
- h. Ciloxan®
- 10 i. Ofloxacin 0,3%
- j. Ciprofloxacin HCl 0,35%

Versuchsdurchführung:

- 15 Die verschiedenen Testsubstanzen a. bis j. wurden jeweils zu 5 ml in sterile Zentrifugenröhrchen abgefüllt und mit ca. 10^5 KBE*/ml (* = koloniebildende Einheiten) der oben genannten Testkeime kontaminiert. Pro Substanz wurde für jeden Testkeim und jede zu prüfende Testzeit ein separater Ansatz angeimpft, d.h. 10 Testsubstanzen zu jeweils 7 Testzeiten und 6 Testkeime (= insgesamt 502
- 20 Testansätze). Nach 2, 6, 8, 24, 32, 48 und 72 Stunden wurde dann der jeweilige Testansatz 10 Minuten bei 3000 rpm abzentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Pellet in 5 ml NaCl Peptonpuffer aufgenommen und resuspendiert. Die Suspension wurde erneut 10 Minuten bei 3000 rpm abzentrifugiert und 5 ml NaCl-Peptonpuffer aufgenommen und mittels Vortex homogenisiert.

25

Quantitative Keimzahlbestimmung:

- Die anschließende Keimzahlbestimmung erfolgte im Oberflächenverfahren durch Ausspiralisieren eines 100µl Aliquots auf Caso-Agar bzw. für H. influenzae auf
- 30 Kochblut-Agar. Die Platten wurden bei $33 \pm 2^\circ\text{C}$ für max. 4 Tage bebrütet. Die Nachweisgrenze des Verfahrens liegt bei 100 KBE/ml.

Qualitative Untersuchung:

- 35 Jeweils 2 ml der Testansätze wurden in 20 ml Caso-Bouillon oder für H. influenzae, in Fildes-Medium der Firma Becton Dickinson, ART. Nr. 0349-739, angereichert und ebenfalls maximal 4 Tage bei $33 \pm 2^\circ\text{C}$ bebrütet. Ein negatives Ergebnis der Anreicherung belegt die Elimination der inokulierten Keime.

- 5 Die Ergebnisse der Keimzählung sowie der Anreicherungen sind nachfolgend in den Tabellen 1 bis 10 zusammengestellt.

Versuchsergebnisse:

- 8 -

5

Testsubstanz**a) Benzalkoniumchlorid 0,0025 Gew.-%**

	Testkeime	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte Pufferlösung)
10	A E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
	F H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

15

Tabelle 1

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

- 9 -

5 Tests substanz

b) Benzalkoniumchlorid 0,001 Gew.-%

		Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskonzentration	Positivkontrolle (angeimpfte
10	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabelle 2

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

- 10 -

5 Tests substanz

c) Benzalkoniumchlorid 0,006 Gew.-%

		Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte
10	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabelle 3

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind praktisch 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

- 11 -

5 **Testsubstanz**
 d) **Benzalkoniumchlorid 0,005 Gew.-%**

		Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte
10	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabelle 4

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

- 12 -

5 **Testsubstanz**
 e) **Benzododeciniumchlorid 0,01 Gew.-%**

		Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte
10	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabelle 5

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

5 Tests substanz

f) Benzododeciniumchlorid 0,02 Gew.-%

	Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte
10	A E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabelle 6

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

5

Vergleichstest

g)	Floxal®		
	Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskonz. (KBE/ml)	Positivkontrolle (angeimpfte)
A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
10 B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

15

Tabelle 7

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Floxal® = Zusammensetzung: 1 ml enth. Ofloxacin 3 mg. Weitere Bestandteile: 0,0025 Gew.-%

20 Benalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, Natriumchlorid, Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Wert Einstellung und Wasser.

5

Vergleichstest

	Ciloxan®		Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte)
	Testkeime	Pufferlösung)		
A	E.coli		$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
B	S.aureus		$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae		$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
D	P.aeruginosa		$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
E	S.epidermidis		$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
F	H.influenzae		$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

15

Tabelle 8

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Ciloxan® = Zusammensetzung: 1 ml enth. 3,5 mg Ciprofloxacin-HCl (3,5 mg = 3 mg Ciprofloxacin).

20

Weitere Bestandteile sind 0,006 Gew.-% Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, 0,06 mg Edetinsäure, Dinatriumsalz 2H₂O, Mannitol, Essigsäure, Natriumacetat und Wasser.

- 16 -

5

Vergleichstest**i) Ofloxacin 0,3 Gew.-%**

		Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte
10	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabelle 9

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	+	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	+	+	+	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	+	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind spätestens 24 h nach Inokulation der Zubereitung
auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

20

Vergleichstest

- 17 -

5

Vergleichstestj) **Ciprofloxacin HCl 0,35 Gew.-%**

		Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte
10	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabelle 10

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	+	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	+	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	+	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	+	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind spätestens 24 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

20

5

Die Versuchsergebnisse der Tabellen 1 bis 6 belegen eindeutig, daß Benzalkoniumchlorid a) bis c) und Benzododeciniumchlorid d) bis f) gegenüber den pharmazeutischen Wirkstoffen Ofloxacin und Ciprofloxacin HCl eine deutlich verbesserte antibiotische Wirkung aufweisen. So sind bereits alle Testkeime bei den Testsubstanzen a) bis f) 2 Stunden nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar. Dagegen sind bei der Testsubstanz Ofloxacin erst 24 Stunden nach Inokulation der Zubereitung die Testkeime auch qualitativ nicht mehr nachweisbar. Bei Verwendung der Testsubstanz Ciprofloxacin HCl konnten ebenfalls erst nach 24 Stunden nach Inokulation der Zubereitung keine Testkeime qualitativ mehr nachgewiesen werden. Darüber hinaus belegen die Vergleichsversuche mit den Testsubstanzen g) und h), daß Benzalkoniumchlorid a) bis f) eine höhere pharmazeutische Wirksamkeit besitzt als Ofloxacin und Ciprofloxacin.

20

5

Ansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung mit bakterizider, viruzider,
 10 fungizider und protozoer Wirkung,
dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung als
 pharmazeutisch wirksamen Stoff eine Verbindung der allgemeinen Formel oder ein
 Gemisch davon:



- umfaßt, in der R ein Alkylrest von C₈-C₁₈, vorzugsweise C₁₂ und X ein Anion,
 20 vorzugsweise ein Halogenid ist, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung ggf.
 einen Puffer, vorzugsweise einen Phosphat- oder Boratpuffer sowie ggf. weitere
 Zusatzstoffe wie Wasser, Konservierungsmittel, EDTA und/oder Isotonierungsmittel
 aufweist.

- 25 2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung als pharmazeutisch
 wirksamen Stoff Benzylaurildimethylammonium-Salz umfaßt.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2,
 30 **dadurch gekennzeichnet, daß** das Anion, vorzugsweise ein Chlorid und/oder
 Bromid ist.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis
 3,
 35 **dadurch gekennzeichnet, daß** das Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz in einer
 Konzentration von ≤ 1 -Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Gesamt-
 zusammensetzung, vorzugsweise im Bereich zwischen 0,00005 Gew.-% - 0,2 Gew.-%
 und besonders bevorzugt im Bereich von zwischen 0,001 Gew.-% - 0,05 Gew.-%,
 vorliegt.

5

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,

dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung Substanzen mit osmotischen Eigenschaften wie Natriumchlorid, Natriumnitrat, Kaliumnitrat, Glukose, Glycerol und/oder Sorbitol umfaßt.

10

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung unviskosierte ist, vorzugsweise wenigstens einen die Viskosität erhöhenden Stoff wie synthetisches oder natürliches Polymer, vorzugsweise ein Cellulosederivat, Hydroxypropylmethylcellulose, Carbomer, Xanthan Dextran, Carboxyvinylpolymer, insbesondere Barboxypolymethylen und/oder ein Ethylen-Maleinanhidrid-Copolymer und/oder Hydroxyethylcellulose oder Derivate sowie Mischungen davon, besonders bevorzugt in wäßriger Lösung oder Dispersion, umfaßt.

15

20

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,

dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer unviskosierten Lösung vorliegt oder eine Viskosität im Bereich von zwischen 0-7000 mPa·s, vorzugsweise zwischen 2-8 mPa·s aufweist oder in Form eines Gels vorliegt, vorzugsweise mit einer Viskosität im Bereich von zwischen 1000-7000 mPa·s.

25

30

8. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** diese in Form eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder einer Lösung vorliegt, die als pharmazeutisch wirksamer Stoff

Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz umfaßt, sowie ggf. weitere Wirkstoffe und übliche Zusätze, wie Isotonierungsmittel und Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, wie Phosphatpuffer, Boratpuffer, Alkalihydroxid und/oder Säure.

35

9. Verwendung einer pharmazeutisch wirksamen Zusammensetzung nach einem der vorherigen Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels mit bakterizider, viruzider, fungizider und/oder protozoözer Wirkung zur Behandlung von

- 21 -

- 5 durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen bedingter Krankheitszustände, wobei die Zusammensetzung als pharmazeutisch wirksamen Stoff ein Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz nach Anspruch 1 oder ein Gemisch davon umfaßt.
- 10 10. Verwendung von Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz als pharmazeutisch wirksamen Stoff zur Herstellung ophthalmischer Zusammensetzungen nach einem der vorherigen Ansprüche.
- 15 11. Verwendung von Benzylalkyldimethylammonium-Salz gemäß Anspruch 10, vorzugsweise das Chlorid- und/oder Bromidsalz davon.

20

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 21. Juli 2000 (21.07.00); eingegangen;
ursprüngliche Ansprüche 10 und 11 gestrichen;
ursprüngliche Anspruch 1 – 9 geändert (3. Seiten)]

1. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit
10 bakterizider, viruzider, fungizider und protozoer Wirkung zur Behandlung von
Augenerkrankungen **dadurch gekennzeichnet, daß** die pharmazeutische
Zusammensetzung als pharmazeutisch wirksamen Stoff eine Verbindung der
allgemeinen Formel oder ein Gemisch davon:
- $$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \\
 | \\
 \text{H}_5\text{C}_6\text{-CH}_2\text{-N}^+\text{-CH}_3 \text{ X}^- \\
 | \\
 \text{R}
 \end{array}$$
- 15
- 20 umfaßt, in der R ein Alkylrest von C₈-C₁₈, vorzugsweise C₁₂ und X ein Anion,
vorzugsweise ein Halogenid ist, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung ggf.
einen Puffer, vorzugsweise einen Phosphat- oder Boratpuffer sowie ggf. weitere
Zusatzstoffe wie Wasser, Konservierungsmittel, EDTA und/oder Isotonierungsmittel
aufweist.
- 25
2. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch
1,
dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung als pharmazeutisch
wirksamen Stoff Benzyl-lauryldimethylammonium-Salz umfaßt.
- 30
3. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch
1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß das Anion, vorzugsweise ein Chlorid und/oder
Bromid ist.

5

4. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet, daß das Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz in einer Konzentration von ≤ 1 -Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Gesamt-

10 zusammensetzung, vorzugsweise im Bereich zwischen 0,00005 Gew.-% - 0,2 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von zwischen 0,001 Gew.-% - 0,05 Gew.-%, vorliegt.

5. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der

15 Ansprüche 1 bis 4,

dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung Substanzen mit osmotischen Eigenschaften wie Natriumchlorid, Natriumnitrat, Kaliumnitrat, Glukose, Glycerol und/oder Sorbitol umfaßt.

20 6. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung unviskosierte ist, vorzugsweise wenigstens einen die Viskosität erhöhenden Stoff wie synthetisches oder natürliches Polymer, vorzugsweise ein Cellulosederivat,

25 Hydroxypropylmethylcellulose, Carbomer, Xanthan Dextran, Carboxyvinylpolymer, insbesondere Barboxypolymethylen und/oder ein Ethylen-Maleinanhydrid-Copolymer und/oder Hydroxyethylcellulose oder Derivate sowie Mischungen davon, besonders bevorzugt in wäßriger Lösung oder Dispersion, umfaßt.

30 7. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,

dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer unviskosierten Lösung vorliegt oder eine Viskosität im Bereich von zwischen 0-7000 mPa·s, vorzugsweise zwischen 2-8 mPa·s aufweist oder in Form eines Gels

- 5 vorliegt, vorzugsweise mit einer Viskosität im Bereich von zwischen 1000-7000 mPa.s.

8. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,

- 10 **dadurch gekennzeichnet, daß** diese in Form eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder einer Lösung vorliegt, die als pharmazeutisch wirksam Stoff Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz umfaßt, sowie ggf. weitere Wirkstoffe und übliche Zusätze, wie Isotonierungsmittel und Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, wie Phosphatpuffer, Boratpuffer, Alkalihydroxid und/oder Säure.

15

9. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorherigen Ansprüche zur Herstellung eines Ophtalmikums zur topischen Behandlung von durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen bedingter Krankheitszustände des Auges,

- 20 **dadurch gekennzeichnet, daß** die Zusammensetzung als pharmazeutisch wirksamen Stoff ein Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz nach Anspruch 1 oder ein Gemisch davon umfaßt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/00191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/14 A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 308 564 A (ATLANTIC PHARMA PROD) 29 March 1989 (1989-03-29) page 2 -page 3 page 14 -page 16	1-11
X	WO 95 19766 A (AROMAFARM LTD ;LAGNY PIERRE (IE); BOURBON PIERRE (FR)) 27 July 1995 (1995-07-27) claims	1-11
X	EP 0 306 984 A (SYNTEX INC) 15 March 1989 (1989-03-15) page 4, line 30 -page 5, line 10	1-11
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2000

Date of mailing of the international search report

26/05/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seegert, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/00191

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199830 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1998-343209 XP002136346 & JP 10 130156 A (TEIKA SEIYAKU KK), 19 May 1998 (1998-05-19) abstract</p>	1-11
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 198945 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1989-329469 XP002136347 & JP 01 246227 A (SANTEN PHARM CO LTD), 2 October 1989 (1989-10-02) abstract</p>	1-11
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199612 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1996-112632 XP002136348 & JP 08 012572 A (KOZAKAI YG), 16 January 1996 (1996-01-16) abstract</p>	1-7,9
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199724 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1997-267718 XP002136349 & JP 09 095457 A (SUNSTAR CHEM IND CO LTD) , 8 April 1997 (1997-04-08) abstract</p>	1-7,9
X	<p>FR 2 616 065 A (PABST JEAN YVES) 9 December 1988 (1988-12-09) claims</p>	1-7,9
X	<p>DE 27 39 661 A (ZAMBELETTI SPA L) 10 August 1978 (1978-08-10) claims</p>	1-7,9
P,X	<p>WO 99 25190 A (WOODWARD LAB INC) 27 May 1999 (1999-05-27) claims</p>	1-11
X	<p>"Martindale" 1996, ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY, LONDON XP002136345 "Benzalkonium chloride" "Benzododecinium bromide" page 1117 -page 1119</p>	1-11

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/00191

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 15597 A (ALLERGAN INC) 21 July 1994 (1994-07-21) claims	1-11
X	STARR M.B. ET AL: "Antimicrobial prophylaxis for ophthalmic surgery." SURVEY OF OPHTHALMOLOGY, (1995) 39/6 (485-501). , XP000886466 page 494, right-hand column, last paragraph	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/00191

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0308564 A	29-03-1989	FR 2620698 A AT 78396 T CA 1311683 A DE 3780638 A ES 2042596 T GR 3006052 T IL 87829 A JP 1163119 A JP 2634871 B MC 1978 A US 5026561 A	24-03-1989 15-08-1992 22-12-1992 27-08-1992 16-12-1993 21-06-1993 15-03-1995 27-06-1989 30-07-1997 23-11-1989 25-06-1991
WO 9519766 A	27-07-1995	FR 2715300 A AU 1580695 A BR 9506639 A CA 2181885 A EP 0732918 A US 5798391 A ZA 9500483 A	28-07-1995 08-08-1995 16-09-1997 27-07-1995 25-09-1996 25-08-1998 20-03-1996
EP 0306984 A	15-03-1989	AT 74750 T AU 2204288 A CA 1328614 A DE 3870111 A DK 505688 A FI 884160 A, B, HK 27894 A HU 47839 A, B HU 9400006 A IE 60717 B IL 87724 A JP 1104023 A JP 1967161 C JP 6096542 B KR 9513754 B KR 9513745 B NO 175404 B NZ 226100 A PH 25422 A US 5414011 A US 5110493 A ZA 8806757 A	15-05-1992 16-03-1989 19-04-1994 21-05-1992 12-03-1989 12-03-1989 31-03-1994 28-04-1989 28-09-1994 10-08-1994 15-01-1992 21-04-1989 18-09-1995 30-11-1994 15-11-1995 15-11-1995 04-07-1994 21-12-1990 01-07-1991 09-05-1995 05-05-1992 30-05-1990
JP 10130156 A	19-05-1998	NONE	
JP 1246227 A	21-05-1975	JP 50058310 A JP 59016038 B US 4091167 A	21-05-1975 12-04-1984 23-05-1978
JP 8012572 A	16-01-1996	NONE	
JP 9095457 A	08-04-1997	NONE	
FR 2616065 A	09-12-1988	NONE	
DE 2739661 A	10-08-1978	IT 1082339 B AT 351505 B AT 735577 A	21-05-1985 25-07-1979 15-01-1979

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/00191

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2739661 A		BE 858321 A	01-03-1978
		CA 1095082 A	03-02-1981
		CH 629959 A	28-05-1982
		ES 462103 A	01-06-1978
		FR 2379508 A	01-09-1978
		GB 1546295 A	23-05-1979
		JP 1195380 C	12-03-1984
		JP 53098930 A	29-08-1978
		JP 58028862 B	18-06-1983
		NL 7711446 A	09-08-1978
		SE 435054 B	03-09-1984
		SE 7714558 A	08-08-1978
		US 4192894 A	11-03-1980
WO 9925190 A	27-05-1999	US 5994383 A	30-11-1999
		AU 1414899 A	07-06-1999
WO 9415597 A	21-07-1994	AU 6021794 A	15-08-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00191

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/14 A61P27/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 308 564 A (ATLANTIC PHARMA PROD) 29. März 1989 (1989-03-29) Seite 2 -Seite 3 Seite 14 -Seite 16	1-11
X	WO 95 19766 A (AROMAFARM LTD ;LAGNY PIERRE (IE); BOURBON PIERRE (FR)) 27. Juli 1995 (1995-07-27) Ansprüche	1-11
X	EP 0 306 984 A (SYNTEX INC) 15. März 1989 (1989-03-15) Seite 4, Zeile 30 -Seite 5, Zeile 10	1-11

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abchlusses der internationalen Recherche

2. Mai 2000

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/05/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seegert, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00191

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199830 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1998-343209 XP002136346 & JP 10 130156 A (TEIKA SEIYAKU KK), 19. Mai 1998 (1998-05-19) Zusammenfassung</p>	1-11
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 198945 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1989-329469 XP002136347 & JP 01 246227 A (SANTEN PHARM CO LTD), 2. Oktober 1989 (1989-10-02) Zusammenfassung</p>	1-11
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199612 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1996-112632 XP002136348 & JP 08 012572 A (KOZAKAI YG), 16. Januar 1996 (1996-01-16) Zusammenfassung</p>	1-7,9
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199724 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1997-267718 XP002136349 & JP 09 095457 A (SUNSTAR CHEM IND CO LTD), 8. April 1997 (1997-04-08) Zusammenfassung</p>	1-7,9
X	<p>FR 2 616 065 A (PABST JEAN YVES) 9. Dezember 1988 (1988-12-09) Ansprüche</p>	1-7,9
X	<p>DE 27 39 661 A (ZAMBELETTI SPA L) 10. August 1978 (1978-08-10) Ansprüche</p>	1-7,9
P,X	<p>WO 99 25190 A (WOODWARD LAB INC) 27. Mai 1999 (1999-05-27) Ansprüche</p>	1-11
X	<p>"Martindale" 1996, ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY, LONDON XP002136345 "Benzalkonium chloride" "Benzododecinium bromide" Seite 1117 -Seite 1119</p>	1-11

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00191

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 15597 A (ALLERGAN INC) 21. Juli 1994 (1994-07-21) Ansprüche	1-11
X	STARR M.B. ET AL: "Antimicrobial prophylaxis for ophthalmic surgery." SURVEY OF OPHTHALMOLOGY, (1995) 39/6 (485-501). , XP000886466 Seite 494, rechte Spalte, letzter Absatz	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Ir. tionales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00191

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0308564 A	29-03-1989	FR 2620698 A	24-03-1989
		AT 78396 T	15-08-1992
		CA 1311683 A	22-12-1992
		DE 3780638 A	27-08-1992
		ES 2042596 T	16-12-1993
		GR 3006052 T	21-06-1993
		IL 87829 A	15-03-1995
		JP 1163119 A	27-06-1989
		JP 2634871 B	30-07-1997
		MC 1978 A	23-11-1989
		US 5026561 A	25-06-1991
WO 9519766 A	27-07-1995	FR 2715300 A	28-07-1995
		AU 1580695 A	08-08-1995
		BR 9506639 A	16-09-1997
		CA 2181885 A	27-07-1995
		EP 0732918 A	25-09-1996
		US 5798391 A	25-08-1998
		ZA 9500483 A	20-03-1996
EP 0306984 A	15-03-1989	AT 74750 T	15-05-1992
		AU 2204288 A	16-03-1989
		CA 1328614 A	19-04-1994
		DE 3870111 A	21-05-1992
		DK 505688 A	12-03-1989
		FI 884160 A,B,	12-03-1989
		HK 27894 A	31-03-1994
		HU 47839 A,B	28-04-1989
		HU 9400006 A	28-09-1994
		IE 60717 B	10-08-1994
		IL 87724 A	15-01-1992
		JP 1104023 A	21-04-1989
		JP 1967161 C	18-09-1995
		JP 6096542 B	30-11-1994
		KR 9513754 B	15-11-1995
		KR 9513745 B	15-11-1995
		NO 175404 B	04-07-1994
		NZ 226100 A	21-12-1990
		PH 25422 A	01-07-1991
		US 5414011 A	09-05-1995
		US 5110493 A	05-05-1992
		ZA 8806757 A	30-05-1990
JP 10130156 A	19-05-1998	KEINE	
JP 1246227 A	21-05-1975	JP 50058310 A	21-05-1975
		JP 59016038 B	12-04-1984
		US 4091167 A	23-05-1978
JP 8012572 A	16-01-1996	KEINE	
JP 9095457 A	08-04-1997	KEINE	
FR 2616065 A	09-12-1988	KEINE	
DE 2739661 A	10-08-1978	IT 1082339 B	21-05-1985
		AT 351505 B	25-07-1979
		AT 735577 A	15-01-1979

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In ☐ internationale Aktenzeichen
PCT/EP 00/00191

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2739661 A		BE 858321 A	01-03-1978
		CA 1095082 A	03-02-1981
		CH 629959 A	28-05-1982
		ES 462103 A	01-06-1978
		FR 2379508 A	01-09-1978
		GB 1546295 A	23-05-1979
		JP 1195380 C	12-03-1984
		JP 53098930 A	29-08-1978
		JP 58028862 B	18-06-1983
		NL 7711446 A	09-08-1978
		SE 435054 B	03-09-1984
		SE 7714558 A	08-08-1978
		US 4192894 A	11-03-1980
WO 9925190 A	27-05-1999	US 5994383 A	30-11-1999
		AU 1414899 A	07-06-1999
WO 9415597 A	21-07-1994	AU 6021794 A	15-08-1994